

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 45 882.0

Anmeldetag: 30. September 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Modifikation der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines kristallinen Essigsäure-Solvats und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

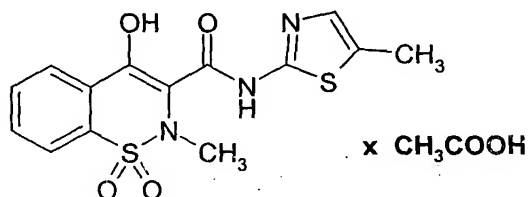
A handwritten signature in black ink, appearing to be 'D. Pfeiffer'.

102 45 882.0

**Neue Modifikation der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-
N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form
eines kristallinen Essigsäure-Solvats und deren Verwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die neue Modifikation der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form des kristallinen Essigsäure-Solvats der Formel I sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Formel I:



Hintergrund der Erfindung

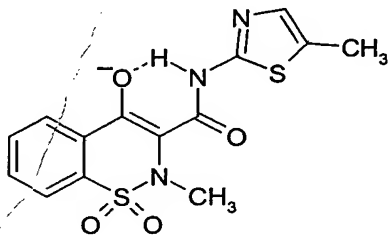
Die Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Meloxicam) wird bereits in der Europäischen Patentanmeldung EP 0 002 482 beschrieben und gehört als nicht-steroidaler antiinflammatorischer Wirkstoff (NSAID) strukturell in die Klasse der sauren Enolcarboxamide (Oxicame). Ein entsprechendes Präparat ist unter dem Warenzeichen Mobec® auf dem Markt.

Die WO 99/49845 beschreibt eine orale Suspension des Wirkstoffs, in der WO 99/49867 wird eine Tablette enthaltend Meloxicam-Megluminsalz beschrieben.

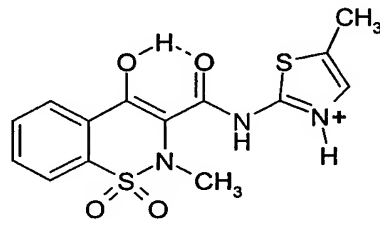
Abhängig vom pH-Wert und den verwendeten Lösungsmitteln zeigt die Röntgenstrukturanalyse, dass Meloxicam in vier unterschiedlichen prototropen Formen kristallisiert: der anionischen, der sauren enolischen, der zwitterionischen und der kationischen Form (G. Trummelitz et al., *Eur. J. Pharm. Sciences* **1996**, 4, 175-187).

Pharmazeutisch verträgliches Meloxicam wird durch Kristallisation aus unpolaren orga-

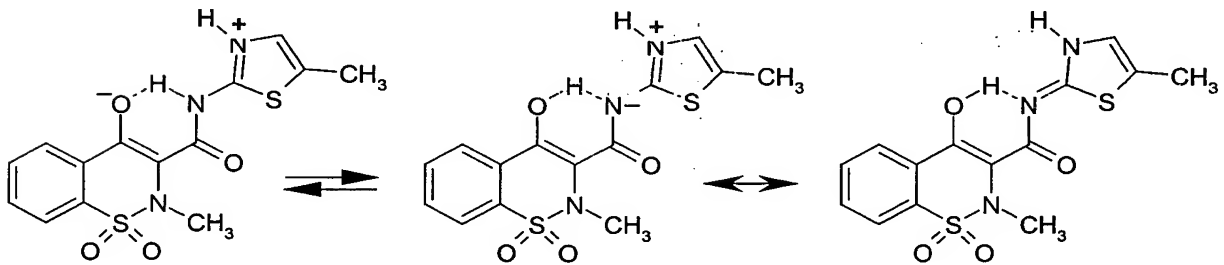
nischen Lösungsmitteln in der Enol-Form erhalten. Unter physiologischen Bedingungen (pH = 7.4) ist die anionische (**A**) die überwiegend vorliegende Form. Weiterhin wird angenommen, dass unter wässrigen Bedingungen zusätzlich zwitterionische Formen (**C**) vorliegen. Es sind zwei prototrope zwitterionische Formen möglich, wobei eine (Amidat) mesomeriestabilisiert sein kann. Ferner wurde gefunden, dass Meloxicam in Form des Hydrogensulfats als Kation (**B**) vorliegt.



A Meloxicam Anion



B Meloxicam Kation



C Meloxicam Zwitterion

Kurze Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung einer weiteren, für die Pharmazeutische Anwendung geeignete Enol-Form von Meloxicam.

15 Das erfindungsgemäße Essigsäure-Solvat der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid besitzt wie das reine Meloxicam eine antiphlogistische Wirkung, hemmt den Entzündungsschmerz und ist zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich daher zur Behandlung aller perakuten, akuten, subakuten, chronischen und rezidivierenden Entzündungen, besonders zur
20 symptomatischen Behandlung akuter Schübe von intermittierender oder chronischer

aktivierter Arthrose sowie zur symptomatischen Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) und zur symptomatischen Behandlung der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

5 Weiterhin wurde gefunden, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I zur Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien geeignet ist, welche Prostaglandine produzieren oder Cyclooxygenase ausschütten, wobei benigne und kanzerogene Tumore, Wachstume und Polypen eingeschlossen sind.

10 Eine Neoplasie, die (vermehrt) Prostaglandine produziert, umfaßt beispielsweise maligne Gehirntumore, Knochenkrebs, Epithelzellen-Neoplasie wie Basalzellenkarzinom, Adenokarzinom, Krebsformen des Gastrointestinaltraktes wie Lippenkrebs, Mundkrebs, Speiseröhrenkrebs, Dünndarmkrebs und Magenkrebs, Dickdarmkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs und Hautkrebs, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinom und andere bekannte Krebsarten, die die Epithelzellen im Körper betreffen.

15

Die erfindungsgemäße Verbindung ist ebenso geeignet zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen wie beispielsweise dem Zahnschmerz nach Zahnextraktionen, posttraumatischem und postoperativem Schmerz, Kopfschmerz, akutem Ischiaschmerz, akuten Rückenschmerzen, Tendinitis, Zervikobrachialsyndrom und Tennisellenbogen sowie zur Behandlung von andauernden Schmerzzuständen, wie beispielsweise Rückenschmerzen oder Schmerzen infolge von Tumorerkrankungen.

20

Die vorstehend genannten pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der im Stand der Technik offenbarten NSAIDs' stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame
25 Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel dar. Ein Wirkstoff muss allerdings noch weiteren Anforderungen gerecht werden, um als Arzneimittel zum Einsatz gelangen zu können. Diese Parameter sind zu einem großen Teil mit der physikochemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs verbunden.

25

30 Da die Kristallmodifikation eines Wirkstoffs für den reproduzierbaren Wirkstoffgehalt einer Darreichungsform von Bedeutung ist, besteht die Notwendigkeit, eventuell existierenden Polymorphismus eines kristallin vorliegenden Wirkstoffs bestmöglich aufzuklären. Sofern verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der

späteren Arzneimittelzubereitung nicht verändert. Andernfalls könnte dies die reproduzierbare Wirksamkeit des Medikaments nachteilig beeinflussen. Bevorzugt sind vor diesem Hintergrund Wirkstoffe, die nur durch geringen Polymorphismus gekennzeichnet sind.

5

Ein weiteres Kriterium, welches je nach Wahl der Formulierung oder nach Wahl des Herstellungsverfahrens der Formulierung von unter Umständen herausragender Bedeutung ist, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs. Werden beispielsweise Arzneimittellösungen (etwa für Infusionen) bereitgestellt, so ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu applizierende Arzneimittel ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs von großer Wichtigkeit.

10

Weiterhin ist die Löslichkeit eines Wirkstoffs Voraussetzung für dessen Resorption, wobei unterschiedliche Modifikationen eines Wirkstoffs unterschiedliche Löslichkeiten aufweisen und sich somit auch in anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden können.

15

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Arzneimittelwirkstoff bereitzustellen, der nicht nur durch eine hohe pharmakologische Wirksamkeit gekennzeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

20

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde überraschend gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe durch das kristalline Essigsäure-Solvat der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid der Formel I gelöst wird.

25

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit das kristalline Essigsäure-Solvat der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

30

Die kristalline Modifikation des erfindungsgemäßen Essigsäure-Solvats der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 263 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (bestimmt

über DSC = Differential Scanning Calorimetry; Auswertung über Peak-Maximum, Heizrate: 10°C/min).

Der aufgeführte Wert wurde mittels eines DSC 821^e der Firma Mettler Toledo ermittelt.

- 5 Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die neue kristalline Modifikation der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines Essigsäure-Solvats, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 263 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: 10°C/min).

10

Das erfindungsgemäße kristalline Essigsäure-Solvat der Verbindung des 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid wurde mittels Röntgenpulverbeugung näher untersucht. Das erhaltene Diagramm ist in Figur 1 dargestellt.

15

Die nachstehende Tabelle 1 führt die bei dieser Analyse erhaltenen Daten auf:

Tabelle 1: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normiert) des Essigsäure-Solvats der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

20

2- θ [°]	d-Wert [Å]	Intensität [%]
5.23	16.91	21.1
10.44	8.47	52.6
11.19	7.90	40.0
11.52	7.68	14.5
13.15	6.73	21.6
13.60	6.51	52.9
13.95	6.34	15.4

2-θ [°]	d-Wert [Å]	Intensität [%]
14.67	6.03	44.4
15.34	5.77	36.4
15.48	5.72	19.2
15.71	5.64	21.2
15.81	5.60	23.2
16.62	5.33	14.5
17.62	5.03	20.4
18.45	4.80	23.8
18.72	4.74	41.9
19.70	4.50	14.4
20.57	4.31	20.6
21.01	4.23	27.4
22.06	4.03	26.4
22.22	34.00	26.4
22.51	3.95	25.6
22.71	3.91	22.9
23.24	3.82	14.6
24.20	3.68	14.8
24.85	3.58	15.4
25.20	3.53	14.6
25.99	3.43	100.0
26.72	3.33	17.9
26.88	3.31	26.0

2-θ [°]	d-Wert [Å]	Intensität [%]
27.40	3.25	15.1
28.13	3.17	12.7
28.79	3.10	15.1
28.90	3.09	15.1
29.46	3.03	12.8
29.92	2.98	13.6
30.66	2.91	9.9
31.28	2.86	10.5
31.53	2.84	10.3
31.74	2.82	11.1
32.05	2.79	11.3
32.37	2.76	11.6
32.90	2.72	9.5
33.55	2.67	9.0
34.41	2.60	9.5
35.05	2.56	16.6
35.38	2.53	9.1
35.59	2.52	9.4
35.80	2.51	9.4
37.00	2.43	15.1
37.17	2.42	10.9
37.47	2.40	8.3
38.00	2.37	7.1

2- θ [°]	d-Wert [Å]	Intensität [%]
39.26	2.29	7.2
39.53	2.28	6.8

In der vorstehenden Tabelle 1 steht der Wert "2 θ [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert "d [Å]" für die bestimmten Abstände in Å zwischen den Gitterebenen.

5

Das Röntgenpulverdiagramm wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle (CuK_{α_1} - Strahlung, $\lambda = 1.5406 \text{ Å}$, 40 kV, 40 mA).

10

Entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung eine neue Modifikation der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines kristallinen Essigsäure-Solvats, dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.47 \text{ Å}$, 7.90 Å , 6.51 Å , 6.03 , 4.74 und 3.43 Å mit einer Intensität größer als 40% aufweist.

15

Die Herstellung des Meloxicam-Essigsäure-Solvats erfolgt beispielsweise durch Umkristallisieren von Meloxicam aus Eisessig.

20

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, enthaltend das erfindungsgemäße kristalline Essigsäure-Solvat neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln sowie ein Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischen Wege das erfindungsgemäße Essigsäure-Solvat in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25

Experimenteller Teil

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Essigsäure-Solvat

5

29 g (83 mmol) Meloxicam (4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid) werden aus 300 mL absoluter Essigsäure umkristallisiert. Der Niederschlag wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit 30 mL absoluter Essigsäure gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30 °C während zwei
10 Stunden getrocknet.

Man erhält das gewünschte Essigsäure-Solvat des 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxids mit einer Ausbeute von 31.5 g (92% der Theorie) in Form von gelben Kristallen. Die Kristalle enthalten nach $^1\text{H-NMR}$ 1 Mol Essigsäure.

15

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp.}} = 263 \pm 5^\circ\text{C}$

IR-Spektrum (KBr): $\nu = 3116, 3005, 2956, 2856, 2673, 2609, 2534, 1707 \text{ cm}^{-1}$.

Kurzbeschreibung der Abbildungen

20

Figur 1 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm des kristallinen Essigsäure-Solvats der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

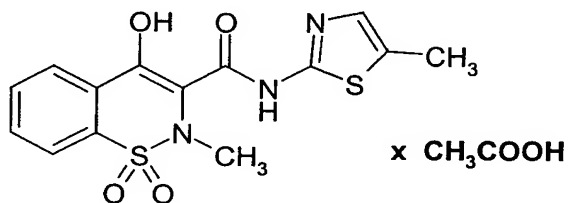
Patentansprüche

1. Kristallines Essigsäure-Solvat der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-
5 2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.
2. Kristallines Essigsäure-Solvat gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 263 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: 10°C/min).
- 10 3. Kristallines Essigsäure-Solvat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8,47 \text{ \AA}$, $7,90 \text{ \AA}$, $6,51 \text{ \AA}$, $6,03 \text{ \AA}$, $4,74 \text{ \AA}$ und $3,43 \text{ \AA}$ mit einer Intensität größer als 40% aufweist.
- 15 4. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Essigsäure-Solvat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Meloxicam aus Essigsäure umkristallisiert wird.
5. Arzneimittel, enthaltend ein kristallines Essigsäure-Solvat gemäß einem der
20 Ansprüche 1 bis 3 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 25 6. Verwendung des Essigsäure-Solvats von Meloxicam gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, von akuten Schüben intermittierender und chronischer aktivierter Arthrose, von rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthritits), von Morbus Bechterew, zur Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien sowie von akuten sowie andauernden Schmerzzuständen.
- 30 7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege das Essigsäure-Solvat des Meloxicams gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue kristalline Modifikation der
5 Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carbox-
amid-1,1-dioxid in Form eines Essigsäure-Solvats der Formel I sowie deren
Verwendung als Arzneimittel.

Formel I:



Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramm des kristallinen Essigsäure-Solvats der Verbindung 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

5

